

Rapport de mobilité Dr François CORNELIS

Période :

Septembre 2013-Août 2014

Lieu :

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Radiology Department

Chair : Dr Hevdig HRICAK

Interventional Radiology Department

Chief : Dr Stephen B SOLOMON

1275 York Avenue

10065 New York, New York, USA

Institution d'origine :

CHU de Bordeaux

Service d'imagerie

Pr Nicolas GRENIER

Hôpital Pellegrin

Place Amélie Raba Léon

33076 Bordeaux

France

1. Introduction

Mon séjour au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) localisé à New York, en qualité de Research Fellow et dans le cadre d'une mobilité internationale, a été particulièrement enrichissant non seulement d'un point de vue professionnel mais également personnel. Les moyens mis à la disposition des médecins et des chercheurs dans cette structure sont considérables, sans communes mesures à ceux disponibles en France ou en Europe, contribuant à la renommée internationale de cette institution.

Figure 1 : le centre de recherche Zuckerman du Sloan Kettering Institute/MSKCC



Pour exemple, le laboratoire recevant des gros animaux mets à disposition un scanner interventionnel dédié et une table de scopie. Toutes les techniques d'ablation sont

disponibles. Pour le petit animal, 2 scanners, 1 IRM et un TEP-scanner sont proposés. L'excellence de ces équipements permet à l'équipe de radiologues interventionnels de tester en priorité mais également de développer de nouvelles techniques grâce à la contribution d'ingénieurs spécialisés et de General Electrics. Par ailleurs le plateau technique du service clinique est également impressionnant regroupant de nombreux équipements dédiés uniquement à l'interventionnel dont notamment 2 IRM, 1 TEP scanner, 2 tables mixtes scanner/scopie et associé à un service dédié d'accueil en ambulatoire de 70 lits.

En participant sous la direction du Dr Stephen B Solomon à différents projets, il m'a été permis de travailler non seulement sur le versant expérimental mais aussi clinique. Mes travaux réalisés durant mon séjour sont détaillés par la suite. Il m'a également été possible de concevoir des projets à moyen et long terme impliquant le MSKCC et mon institution d'origine, le CHU de BORDEAUX ainsi que l'Université de Bordeaux ou le Cancropôle du Grand Sud-Ouest.

2. Recherche expérimentale

a. Retrospective Computer Simulation Can Predict MR Imaging and Clinical Outcomes Following Ultrasound Guided Irreversible Electroporation of the Prostate

L'électroporation irréversible (IRE) semble être une technique d'ablation des tumeurs prometteuse car non thermique mais elle présente des limites. Principalement, les marges d'ablation de l'IRE sont difficilement observables en temps réel et cette technique est sensible aux variations locales de la conductivité électrique : une attention particulière doit être accordée au placement des aiguilles afin d'éviter les effets secondaires due à une distribution inadéquate du champ électrique ablatif au niveau des tissus non ciblés. Cette problématique est tout particulièrement rencontrée au niveau de la prostate et demandait donc d'être évaluée.

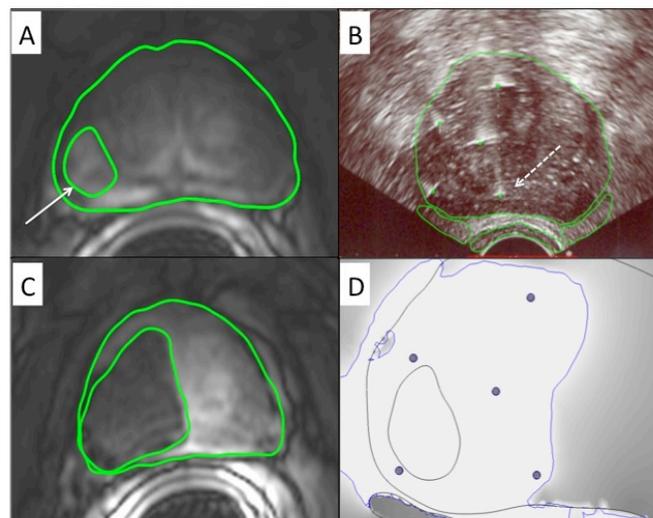
Notre étude a donc évalué rétrospectivement la validité de simulations réalisées afin de déterminer la zone de traitement par IRE et ceci dans l'optique d'améliorer la sécurité des ablations par IRE écho-guidée de la prostate. Utilisant les données cliniques de 8 patients traités par IRE pour des cancers de prostate, la simulation de la distribution du champ électrique a été comparée avec les zones d'ablation identifiées sur les IRM post-opératoires (délai moyen : 25 jours). Grâce à cela, il a été possible d'identifier un seuil d'intensité de champ électrique critique définissant la limite entre le tissu soumis à une ablation et celui non traité. Les résultats de ces simulations ont également été comparés aux résultats cliniques (PSA, qualité vie) à 3 mois pour évaluer les effets secondaires.

La répartition du champ électrique obtenu par simulation semble bien corrélée avec les résultats de l'imagerie par résonance magnétique post-opératoire et a indiqué un seuil de champ électrique adéquat estimé à 700V/cm, avec une zone d'ablation donnée par la simulation en moyenne de 475 mm² pour une zone d'ablation en moyenne de 477 mm² en

IRM ($p = 0,52$). Les simulations ont correctement prévu l'ablation de la prostate sans lésions aux structures critiques environnantes chez tous les patients évalués.

Les résultats suggèrent que la simulation informatique de la distribution du champ électrique peut aider à estimer les résultats thérapeutiques après IRE au niveau de la prostate et semble donc utile pour la planification adéquate d'une procédure d'ablation par IRE.

Figure 2 : Simulation de l'ablation par IRE : IRM avant ablation montrant une tumeur (A), échographie peropératoire (B), IRM postopératoire montrant la zone d'ablation (C), simulation concordante avec les résultats de l'IRM (D)



b. Catheter-Directed Transmural IRE Ablation in the Porcine Ureter: Functional and Histologic Assessment Over 1 Month

L'objectif de ce travail préliminaire a été d'évaluer les résultats jusqu'à 1 mois de l'IRE de l'uretère de porc obtenue par voie endoluminale. A terme ceci pourrait avoir un impact thérapeutique pour la prise en charge des tumeurs urothéliales.

Un prototype d'électrode montée sur cathéter a été réalisé puis introduit sous radioscopie par une nephrostomie afin de réaliser l'IRE (2000V, 90 impulsions d'une durée de 100 micros) de l'uretère chez 8 porcs sains. Deux ablations transmursales circonférentielles ont été réalisées pour chaque animal, une proximale et une distale. La perméabilité de l'uretère a été évaluée par scopie immédiatement après l'IRE, et un suivi par scanner a été réalisé à 24 heures, 1 semaine, 2 semaines ou 4 semaines suivant le traitement. La fonction rénale a été évaluée à l'aide des taux de créatininémie. Deux animaux ont été sacrifiés à chaque point de mesure. Une évaluation histologique a été réalisée.

Au final, l'IRE a été réalisée avec succès chez tous les animaux avec une préservation du diamètre endoluminal après traitement et une bonne tolérance. Le taux de créatininémie après l'intervention est resté dans la limite de la normale. Par la suite une hypotonie urinaire

a été observée en imagerie chez tous les animaux à une semaine, progressant à une dilatation modérée à 2 semaines et se réduisant par la suite. Une nécrose de coagulation et une desquamation complète de l'urothélium ont été observées dans les échantillons de l'uretère obtenus à 24 heures, et une régénération partielle de l'urothélium était évidente dans les échantillons après 1 semaine. Après 2-4 semaines, il y avait un remplacement complet des couches musculaires lisses par un tissu de granulation et de la fibrose.

Notre étude a donc montré que l'IRE endoluminale est possible et bien tolérée. Une validation sur des modèles tumoraux reste à effectuer.

c. CT-Guided Robotic Positioning System Improves Needle Placement Procedures

L'objectif de ce travail était de comparer prospectivement le placement par un médecin expérimenté et par un système de positionnement robotique d'aiguilles au niveau de petites cibles in vivo dans le foie de porc et ainsi d'évaluer comparativement les performances et l'apport du placement robotisé.

Pour cela, 4 cibles métalliques de 5mm ont été placées dans différents lobes et à différentes profondeurs (50 - 120mm) au niveau de sept foies de porcs (28 cibles). Sept médecins expérimentés utilisant soit des acquisitions séquentielles, soit la fluoroscopie afin de cibler les fiduciaires à l'aide d'aiguilles coaxiales de 18G et de 100 ou 150 mm de longueur. Après le placement manuel, les aiguilles ont été enlevées et les mêmes opérateurs ont ciblés les mêmes endroits en utilisant le robot. Les performances inter et intra observateurs ont été comparés en terme de précision, de temps, de nombre de contrôles, de repositionnement, et de dose de rayonnement. Les données ont été analysées en utilisant une analyse ANOVA et comparées avec le test de Wilcoxon.

Les résultats ont montré une variation inter-opérateur significative dans le temps nécessaire pour achever la procédure manuelle (moyenne = 6,19 minutes, $p = 0,004$), mais pas pour la précision (erreur moyenne : 4.59mm, $p = 0,34$), le nombre de contrôle (6 en moyenne ; $p = 0,17$), ou les manipulations (en moyenne 4, $p = 0,07$). Avec le robot, aucune différence n'a été observée entre les opérateurs pour la précision (moyenne : 4,81 mm, $p = 0,65$), le nombre de contrôle (moyenne : 1,4, $p = 0,21$), le repositionnement (moyenne : 0,4, $p = 0,28$) et le temps (moyenne : 9,64 minutes, $p = 0,07$). Par rapport aux placements manuels, la précision avec le robot était similaire ($p = 0,59$), mais la dose de rayonnement total ($p = 0,03$), le nombre de contrôle et de repositionnement (les deux $p < 0,0001$) étaient significativement plus faibles. Cependant, le temps était significativement plus long ($p = 0,0002$).

Le placement d'aiguille robotiquement assisté apparaît donc faisable et permet d'homogénéiser les placements en réduisant la variabilité inter opérateur.

3. Recherche Clinique

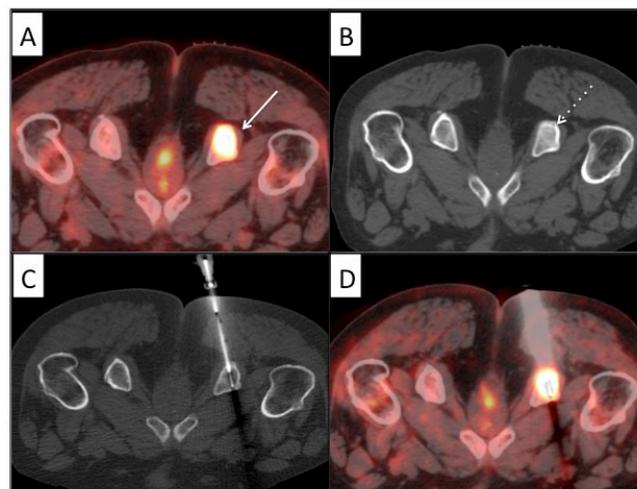
a. Intra-procedural low-dose 18-F fluoro-deoxyglucose PET-CT guided biopsy leads to increased accuracy in poorly visualized lesions

Ce travail a consisté à rétrospectivement examiner les performances des biopsies percutanées effectuées en temps réel sous TEP-scanner et injection de FDG. L'étude a inclus 105 patients consécutifs chez qui étaient indiquées cliniquement des biopsies percutanées sous guidage TEP car les autres modalités d'imagerie apparaissaient limitées. Au total 106 masses ont été biopsiées (taille moyenne , 3,3 cm ; de 0,7 à 15,9 cm ; SD , 2,9 cm) au niveau des os (n = 33) , du foie (n = 26) , des tissus mous (n = 18) , du poumon (n = 15) et de l'abdomen (n = 14) . Les procédures de biopsie ont été effectuées après l'injection du FDG. Un examen systématique des résultats histopathologiques et du devenir des patients a été réalisé.

Les biopsies étaient positives pour une tumeur maligne dans 76/106 (71,7%) des cas et ont montré tissu bénin dans 30 cas (19,8%, 30/106). Pour 100 biopsies (94,3%, 100/106), les résultats immédiats ont été jugés adéquats (aucune exploration complémentaire a été nécessaire), tandis que pour les 6 autres (5,7%, 6/106) des diagnostics bénins ont été confirmés après la chirurgie (n = 4) ou suivi (n = 2). La précision, la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) des biopsies étaient tous à 100%, avec un intervalle de confiance à 95% de [95,2 à 100] pour la VPP. Des complications sont survenues après 4 biopsies (3,7%, 4/106).

Ces résultats suggèrent que le guidage per procédural des biopsies percutanées par FDG TEP-scanner est sûr et très précis.

Figure 3 : biopsie sous guidage TEP en temps réel, avec injection de FDG : lésion osseuse de l'épine ischiatique visible en FDG (A), aspect en scanner (B), aiguille en place (C) et fusion d'image (D) permettant de confirmer le bon positionnement de l'aiguille au sein de la lésion.



b. Real-Time Molecular Imaging for Image-guided Interventions: Anti-PSMA-Targeted PET Improved Accuracy of Biopsies of Prostate Cancer Metastasis

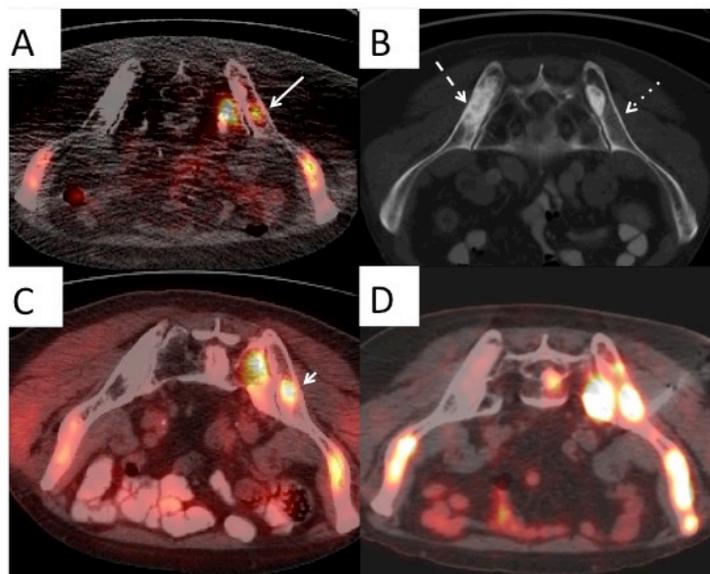
Le but de ce travail prospectif était de rapporter la première utilisation clinique d'un radio traceur autre que le FDG afin de réaliser des biopsies de lésions suspectes chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Dans cette étude il a été utilisé un anticorps anti - PSMA marqué avec le 89Zr. Le PSMA est une protéine fréquemment exprimée par les cancers de prostate.

Quarante-cinq patients ont bénéficié d'une injection d'un anticorps anti-PSMA marqué (dose 5mCi en moyenne, 4.7 - 5.4mCi) avant des biopsies effectuées pour obtenir un profil tumoral moléculaire (23 au niveau osseux, 18 ganglionnaires, 2 dans le foie, 2 dans les poumons ou dans le médiastin). Dans un groupe (n = 40), 46 biopsies ont été réalisées sous guidage TDM et / ou US en utilisant une fusion cognitive. Dans un deuxième groupe (n = 5), 5 biopsies guidées par TEP en temps réel ont été effectuées sans nouvelle injection de traceurs radioactifs.

Il a été observé un ciblage adéquat des biopsies dans tous les cas, sans complications. Dans le groupe 1, la malignité a été prouvée après 40 biopsies (87%) mais pas dans 6 (13%). Pour le groupe 2, les lésions étaient toujours visibles au moment de la biopsie, en moyenne 6,8 jours après l'injection (intervalle, 3-9), et correspondent à un tissu malin dans tous les cas. Les performances des biopsies pour les 2 groupes étaient : sensibilité de 87 % et 100 % ; PPV de 100 % pour les deux; précision de 87 % et 100%, respectivement.

Il semble donc que les biopsies ciblées par TEP semblent utiles pour améliorer la précision des biopsies et que les performances des biopsies directement guidées par TEP sont plus importantes que si une fusion cognitive est réalisée.

Figure 4 : biopsies sous guidage TEP et ciblées par un radio traceur anti-PSMA et marqué par 89Zr : TEP au FDG (A), scanner (B), TEP avec anti-PSMA à l'injection (C), biopsie réalisée 10 jours après (D)



c. Immediate 18- Fluoro-deoxyglucose PET/CT predicts treatment failure after percutaneous liver ablations

Dans cette étude il était proposé de rapporter les performances du TEP-scanner avec FDG dans le but de prédire l'échec après ablations hépatiques percutanées de traitement. Cette évaluation était possible car immédiatement réalisée après l'ablation, qui elle même était réalisée sous guidage TEP selon la technique « split-dose ». L'hypothèse est que cette évaluation immédiate par TEP permettrait de surmonter les limitations de l'évaluation post-thérapeutique par TEP. En effet dans ce cadre, la TEP présente souvent des faux positifs en raison de l'apparition rapide (heures-jours après l'ablation) d'une inflammation sur les berges d'ablation.

Pour cela, les données de 66 ablations guidées par TEP (49 patients ; 27 radiofréquences, 24 micro-ondes, et 15 électroporations irréversibles) de métastases hépatiques ont été examinées ; et tout particulièrement les données d'imagerie par TEP obtenue immédiatement et à 3, 6 et 12 mois. En utilisant une classification qualitative selon une échelle à 3 valeurs et afin d'obtenir la concordance inter-observateur, deux lecteurs ont évalué indépendamment la présence d'une émission résiduelle dans le lit d'ablation à 3, 6 et 12 mois. En utilisant une zone 3D d'intérêt, incluant la zone d'ablation et une zone 2D pour le foie normal (pour comparaison/normalisation), un rapport de valeurs d'absorption (UVr) a été réalisé. A chaque point de mesure et comparées aux résultats qualitatifs, une analyse ROC a été utilisée pour déterminer un seuil. Cette méthode quantitative a été appliquée à l'évaluation immédiate par PET/CT, et les résultats ont été comparés à 6 et 12 mois.

La concordance inter-observateur était modérée. L'UVr moyen pour les résultats qualitatifs était significativement différent pour chaque constatation qualitative ($p < 0,05$). Une valeur moyenne de 27,8 (unités arbitraires) a été choisie comme le meilleur seuil entre les résultats qualitatifs normaux et anormaux. Par rapport aux suivis à 6 et 12 mois, la sensibilité du TEP réalisée immédiatement après l'ablation était de 69,6% et 87,5% ; la spécificité de 83,3% et 87,5% ; la valeur prédictive positive de 69,6 % et 82,4% ; la valeur prédictive négative de 83,3% et 91,3% ; et la précision de 78,5% et 87,5%, respectivement.

De ce fait, l'analyse quantitative volumétrique de PET / CT semble réalisable. La réalisation d'un TEP scanner juste après une ablation hépatique permet une évaluation adéquate des marges.

d. Interventional radiology management of genitourinary and biliary catheters reduces off-hour patient hospital visits

L'objectif de ce travail était d'examiner la fréquence des échanges de cathéters positionnés au niveau génito-urinaires (GU) (néphrostomie ou nephrorureterostomie) et au niveau des voies biliaires (BIL) dans un service de radiologie interventionnelle avant et après que le service gère ces dispositifs. En effet, auparavant la gestion du suivi était réalisée par les services extérieurs ce qui pouvait engendrer des complications. Même si de telles

dispositions existent dans d'autres services, aucune évaluation de cette pratique n'a été réalisée.

Cette étude rétrospective a été réalisée sur des données acquises sur 6 ans (2008-2013). Au total, il a été revu 2293 procédures GU et 1056 BIL. Le nombre d'échange total et en dehors des heures habituelles (18 heures-7 heures et le week-end) ont été comparés avant (2008-2009), à la transition (2010-2011), et après l'application complète (2012-2013) de la gestion des cathéters par le service de radiologie. Un rapport nombre d'échanges en dehors des heures habituelles/nombres échanges a été calculé.

Les résultats ont montrés qu'au cours de la période d'étude de 6 ans, 4,6% des procédures (153/3349) ont été réalisées en dehors des heures d'activité normale: 4,1% (94/2293) pour GU et 5,6% (59/1056) pour BIL. En comparant les deux dernières années avec les quatre années précédentes, le total des placements et des échanges de cathéters GU a augmenté de 15,3% (352 à 406) et 32,3% (690 à 913), mais le rapport a diminué de 30,2% (de 9,6 à 6,7) (P = 0,03). Pour les cathéters BIL, le placement et les échanges ont augmenté de 24,4% et 29,9 %, mais le rapport a diminué de 14,5% de 13,8 à 11,8 (P = NS). La migration était la principale indication (42,5 %, 65/153), suivi par l'occlusion (34 %, 52/153).

En conclusion, il semble que la gestion des cathéters directement par le service de radiologie interventionnelle a entraîné une diminution des procédures effectuées en dehors des heures habituelles et prouve donc l'impact de ce type de disposition.

4. Projets additionnels soumis

- a. **Imaging in interventional oncology: role of image guidance. Interventional Oncology: Principles and Practice. Cambridge University Press 2014. *Chapitre de livre***
- b. **Prostate ablations. Interventional Oncology: Principles and Practice. Cambridge University Press 2014. *Chapitre de livre***
- c. **Percutaneous cryoablation for local control of metachronous inguinal lymph node metastases. *Case Report***

5. Conclusion

En conclusion, je recommande au plus grand nombre de bénéficier de ce type d'expérience, que ce soit ou non dans le cadre d'un projet académique, afin d'élargir ses connaissances scientifiques et d'apprécier aussi d'autres conditions ou techniques de travail. Comme le montre la réussite du MSKCC, il apparaît que le développement de ce type d'accueil est par ailleurs hautement profitable aux institutions.

Je remercie infiniment tous les soutiens qui m'ont permis de réaliser ce projet ainsi que l'équipe d'accueil.